

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-196817

(43)Date of publication of application : 08.11.1984

(51)Int.Cl. A61K 9/70
A61L 15/06
// C09J 7/02

(21)Application number : 58- 070660 (71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 21.04.1983 (72)Inventor : ANDO MICHIHARU
NAKAGAWA TAKASHI
KOBAYASHI KAZUO
KISHI TAKASHI

(54) APPLICATION DRUG

(57)Abstract:

PURPOSE: An application drug, obtained by laminating a pressuresensitive adhesive layer, consisting of polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer and a glycol, and containing a chemical on one side of a base material sheet, having rapid action, and effective for a long period.

CONSTITUTION: An application drug obtained laminating a pressuresensitive adhesive layer, consisting of polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer and a glycol, and containing a chemical on one side of a base material sheet, e.g. polyethylene or polypropylene. The glycol is contained for imparting the tackiness to the polyvinylpyrrolidone and vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer. A chemical conventionally used in application drugs may be used as the chemical. In the above-mentioned application drug, the chemical is percutaneously absorbed in about 30min, reaches the effective concentration in blood and is absorbed constantly for about 24hr. The application drug is further well compatible with the skin and can be suitably applied to the body.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision
of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for
application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—196817

⑪ Int. Cl.³
A 61 K 9/70
A 61 L 15/06
C 09 J 7/02

識別記号

1 0 1

庁内整理番号
7043—4C
6779—4C
6770—4J

⑬ 公開 昭和59年(1984)11月8日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 貼付剤

⑮ 特 願 昭58—70660

⑯ 出 願 昭58(1983)4月21日

⑰ 発 明 者 安東道治

兵庫県作用郡南光町漆野221番地

⑱ 発 明 者 中川隆司

⑲ 発 明 者 大津市日吉台1丁目2番3号
小林和生

⑳ 発 明 者 堺市向陵東2丁目8番28号
岸高司

㉑ 出 願 人 伊丹市昆陽宮田2番7号
積水化学工業株式会社

大阪市北区西天満2丁目4番4号

明 細 書

発明の名称

貼 付 剤

特許請求の範囲

1 基材シートの一面に、ポリビニルピロリドンもしくはビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体とグリコールよりなり、薬剤を含有する適正粘性剤層が積層されてなる貼付剤。

発明の詳細な説明

本発明は貼付剤に関する。

従来身体外皮の疾患部の治療や皮膚をとうして循環系へ薬剤を連続的に投与するために身体に貼り付ける貼付剤としては、裏打部材の一面に、薬剤を含有するアクリル系粘着剤層を積層したもの(特公明52-31405号公報、特開昭57-116011号公報)、薬剤貯蔵部と浸透剤層の間に薬剤拡散制御層を設けたもの(特公明54-16566号公報)等が知られている。

しかしながらアクリル系粘着剤に固着皮膚が

ルモン等の薬剤を含有せしめた場合は、皮膚に貼付後薬剤が短時間で移行してしまい、薬効がある時間が短時間しかなく、薬剤によっては薬剤の血中濃度が高くなりすぎて副作用が発現するという欠点があり、アクリル系粘着剤にインソルバイドジナイトレート等の薬剤を含有せしめた場合は、長時間一定に移行されるけれども薬剤の血中濃度が一定になるまで長時間かかり、速効性を期待できないという欠点があり、又薬剤拡散制御層を設けたものは、製造が困難であり、高価につきかつ速効性を期待できないという欠点があった。

本発明は上記欠点に鑑み、貼付後短時間で薬効を発揮し、かつ長時間有効な貼付剤を提供せんとしてなされたものであって、その要旨は、基材シートの一面に、ポリビニルピロリドンもしくはビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体とグリコールよりなり、薬剤を含有する適正粘性剤層が積層されてなる貼付剤に存する。

本発明で使用する基材シートは、多くは身

体に貼り付けて使用されるので、柔軟性を有し、薬剤不透過性のシートが好ましく、たとえばポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ポリアミド、ポリエステル、酢酸セルロース、エチルセルロース、セロハン等のシート、アルミニウム箔等の金属箔、これらの積層体などがあげられる。尚上記シートは粘性粘着剤層との粘着強度を向上せしめるためにコロナ放電処理されているのが好ましい。

本発明においては上記基材シートの一面に粘性粘着剤層が積層されており、粘性粘着剤層はポリビニルピロリドンもしくはビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体とグリコールよりなり薬剤が含有されて形成される。

上記ポリビニルピロリドンもしくはビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体は、その数平均分子量が小さくなるとグリコールとの相溶性が低下し、逆に数平均分子量が大きくなるとグリ

コールと混合しても粘着性が出なくなるので2000~50000であるのが好ましく、又ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体の酢酸ビニル含量は、含有量が増加すると薬剤の初期放出性が低下するのでモル比で90%以下であるのが好ましい。

上記グリコールは上記ポリビニルピロリドンもしくはビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体に粘着性を付与するためのものであって、たとえばエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリブチレングリコール等があげられ、ポリビニルピロリドンに対してはポリプロピレングリコール、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体に対してはポリエチレングリコールを添加するのが好ましい。尚ポリプロピレングリコール及びポリエチレングリコールの分子量は小さくなると上記ポリビニルピロリドンもしくはビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体との相溶性が低下し、

逆に大きくなると粘着性を付与しにくくなるのでポリプロピレングリコールの分子量は1000~4000であるのが好ましく、ポリエチレングリコールの分子量は300~4000であるのが好ましい。又グリコールの添加量は要求される粘着特性によって適宜決定されればよいが、一般にポリビニルピロリドンもしくはビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体に対し5~40重量%であるのが好ましくより好ましくは15~35重量%である。

上記薬剤は従来から貼付剤に使用されている任意の薬剤が使用でき、たとえばイソソルバイドジナイトレート、ニトログリセリン、アミルナイトライト、四硝酸ペンタエリスリトール等ニトロ系化合物があげられる。又薬剤の添加量は、薬剤の力価や使用目的により適宜決定されればよく、上記ニトロ系化合物は添加量が多くなると相溶性が低下し粘着剤層表面に析出するようになるので、粘着剤層中5~50重量%添加されるのが好ましい。

又上記粘着剤層に水を添加することは、身体に貼付した際に粘着剤層と皮膚とのなじみがよくなるので好ましく、その添加量は特に限定されるものではないが粘着剤層中5~10重量%である。

本発明の貼付剤の構成は上述の通りであり、粘着剤層はポリビニルピロリドンもしくはビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体とグリコール及び薬剤とから形成されているので、薬剤は約30分という短時間で経皮吸収され、有効血中濃度に達し、その後約24時間一定に吸収されるのであり、又皮膚によくなじみ好適に身体に貼付することができる。

次に本発明の実施例について説明する。

実施例 1

ポリビニルピロリドン(パーティッシュ社製、商品名 ^コポリドン30、数平均分子量10000)の20%クロロホルム溶液 50部
イソソルバイドジナイトレート20%クロロホルム溶液 125部

ポリプロピレングリコール (分子量3000)

3部

上記組成よりなる配合物を均一分散溶解して粘着剤溶液を得、該溶液を厚さ50μのポリエチレンフィルムに塗布し、70℃のギャオープンで30分間乾燥して厚さ50μの粘性粘着剤層が形成された貼付剤を得た。得られた貼付剤のSP粘着力(JIS Z 0237に準拠、以下同じ)は350g/15mm巾であった。

次に上記貼付剤を直径36mmの円形に打抜いて試料を作成し、経時の皮膚移行性及び血中濃度を測定し、結果を第1表及び第2表に示した。尚皮膚移行性の試験方法及び血中濃度の測定方法は次の通りである。

①皮膚移行性

体重が2.2~2.5kgのオスウサギの背部の毛をバリカンで除毛し、次に硬化バリカンで完全に脱毛し該脱毛部分に上記試料を貼付した。次に所定時間毎に3匹のウサギから試料を剥離し、粘着剤層を酢酸エチルに溶解し、水素

上記組成からなる配合物を均一分散溶解して粘着剤溶液を得、実施例1で行ったと同様に貼付剤を得た。得られた貼付剤のSP粘着力は420g/15mm巾であった。次に実施例1と同様に試料を作成し、皮膚移行性及び血中濃度を測定し結果を第1表及び第2表に示した。

比較例

アクリル酸2-エチルヘキシル 59.6部
ノタクリル酸ブチル 143.5部
アソビスイソブチロニトリル 0.95部
酢酸エチル 700部

上記組成の配合物を65℃で24時間混合して、円形分21.8名の粘着剤組成物を得た。

得られた粘着剤組成物20部にイソソルバイドジナイトレート30名アセトン溶液36部を添加し、実施例1で行ったと同様に貼付剤を得、皮膚移行性及び血中濃度を測定し結果を第1表及び第2表に示した。

特開昭59-196817(3)

炭検出器ガスクロマトグラフィーによって測定し、粘着剤層の薬剤の減量を貼付前の粘着剤層中の薬剤量の百分率で示した。尚一匹のウサギに実施例1、後述の実施例2及び比較例1の各試料3枚を貼付した。

④血中濃度

皮膚移行試験で行ったと同様に脱毛したウサギに試料を貼付し、所定時間毎に3匹採血し、得られた血液を遠心分離、ローヘキサン抽出、蒸発乾燥し、乾燥分を酢酸エチルに溶解して電子捕獲型検出器ガスクロマトグラフィーにより測定した。

実施例2

ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体50名
エタノール溶液(油化パーデッシュ社製、調品名ルビスコールVA28E、酢酸ビニル含量80モル%)

20部

イソソルバイドジナイトレート40名アセトン溶液

625部

ポリエチレングリコール(分子量400) 2部

第1表(皮膚移行性%)

貼付時間 (hr)	実施例1		実施例2		比較例	
	S.E		S.E		S.E	
0.5	38.8	3.4	25.7	4.2	8.8	3.3
1	53.4	4.8	45.8	3.3	12.4	2.1
2	59.2	2.7	49.9	5.0	17.7	2.0
4	62.2	3.5	55.7	4.0	22.8	4.2
8	65.0	4.0	72.1	3.9	36.0	5.1
12	68.5	5.9	78.8	5.2	46.1	4.6
24	72.4	6.0	85.1	5.8	56.7	5.0

S.Eはスタンダードエラー

第2表(血中濃度 ng/ml)

貼付時間 (hr)	実施例1		実施例2		比較例	
	S.E		S.E		S.E	
0.5	18.0	5.0	21.1	3.2	8.7	3.3
1	29.1	6.2	24.3	4.4	13.3	4.8
2	24.4	5.1	25.8	5.2	15.0	4.0
4	27.8	3.3	20.1	3.8	22.6	3.9
8	23.9	4.1	24.4	4.5	21.3	3.6
12	25.6	3.7	26.1	2.8	18.8	4.3
24	20.8	2.9	25.0	3.5	18.1	2.9

実施例 3

ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体 50 部
 エタノール溶液（油化バーディッシュ社製、商
 品名ルビスコール VA 64 E、酢酸ビニル含量
 40 セル分） 20 部

イソソルバイドジナイトレート 40 部 アセトン
 溶液 625 部

ポリエチレングリコール（分子量 400） 2 部
 水 5 部

上記組成よりなる配合物を均一に分散溶解して、
 粘着剤溶液を得、実施例 1 で行ったと同様にし
 て貼付剤を得た。得られた貼付剤の SP 粘着力
 は 380 g / 1.5 cm であり、皮膚に貼付する
 としっとりした感じ、好適に貼着することがで
 きた。又得られた貼付剤と実施例 2 で得た貼付
 剤を 20℃、60%RH の恒湿室でキュアーし
 たところ、実施例 2 で得た貼付剤の含水率は 2.0
 % で定常状態になったのに対し、14.3% で定
 常状態になった。